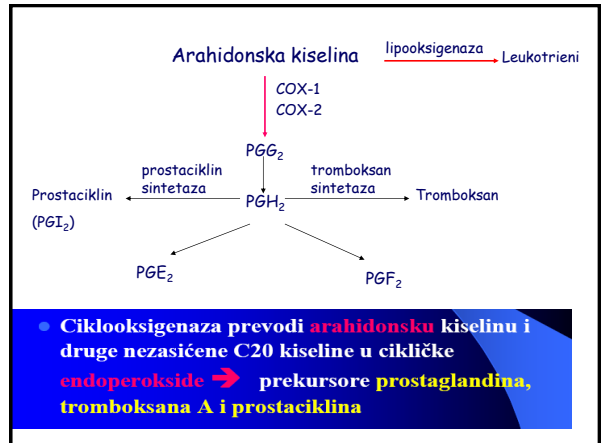
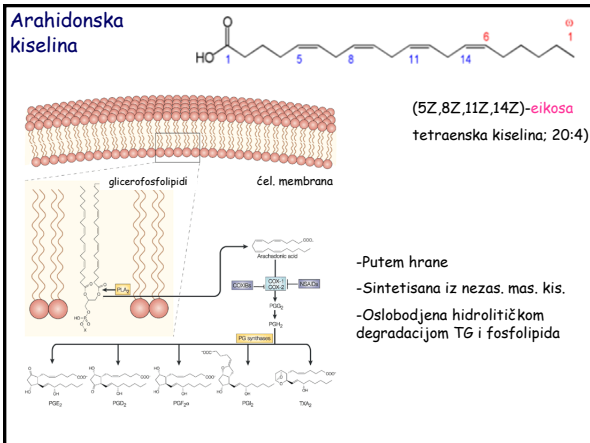


NESTEROIDNI ANTIINFLAMATORNI LEKOVI (NSAIL)

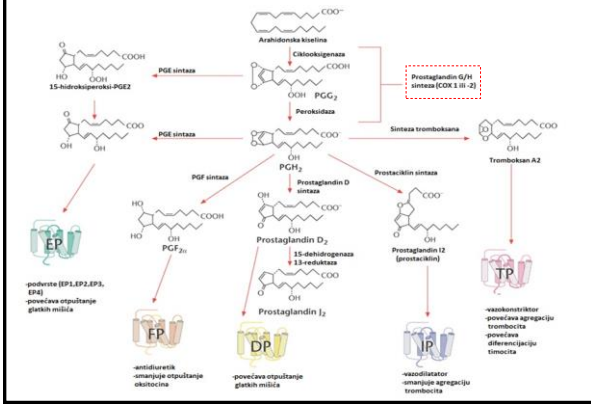
Medijatori inflamacije: derivati arahidonske kiseline (eikosanoidi) i to prostaglandini, tromboksan i leukotrieni.

Ne javljaju se samo tokom upala nego i tokom normalnih fizioloških funkcija.

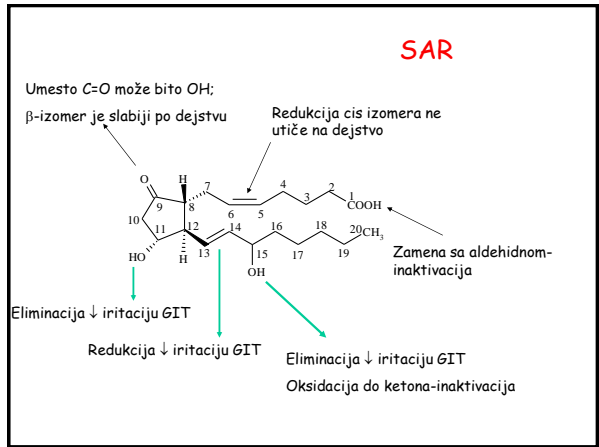
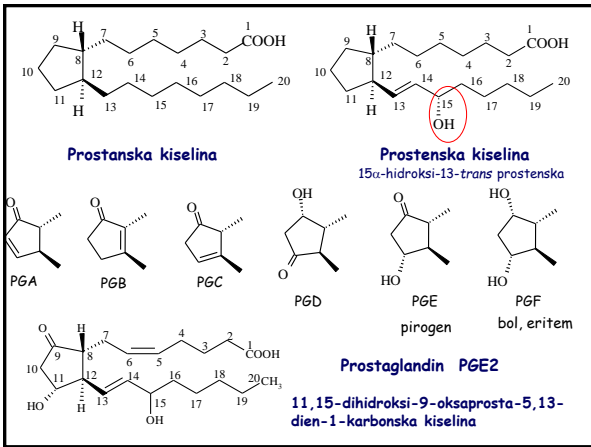
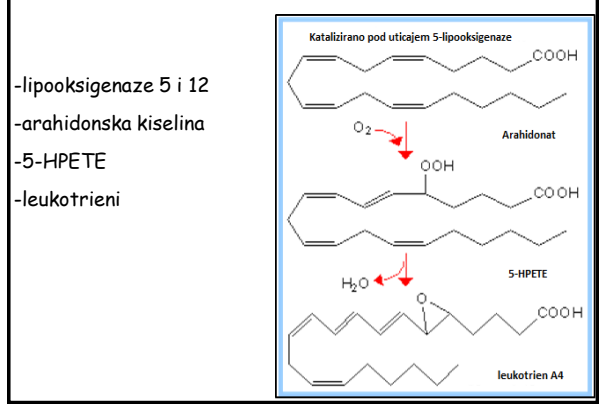
Npr. tromboksan (TXA₂) podstiče zgrušavanje krvi, prostaciklin (PGI₂) sprečava iritaciju želuca kiselinom.



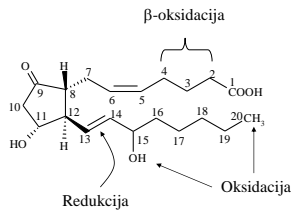
a) ciklooksigenazni put



b) Lipooksigenazni put



Biotransformacija prostaglandina



Analozi:

Alkilovanje položaja 15 ili 16

Esterifikacija COOH-potencijalna *pro drug* jedinjenja

Eikozanoidi u kliničkoj praksi:

PGE2 (potencira efekte oksitocina),
metilestar PGE1 (erektilna disfunkcija),
PGI2 (prostaciklin, za lečenje primarne pulmonarne hipertenzije).

Ciklooksigenaze (COX)

COX-1 i COX-2, izoenzimi

COX-1 izolovan 1976

Pretpostavka o postojanju dva izoenzima-1990

1992-otkriven COX-2

COX 3 - otkriven je 2002. godine i predstavlja enzim koga inhibira paracetamol, fenacetin, antipirin i slična jedinjenja.

COX-1 i COX-2, su slični po strukturi i gotovo identični po dužini-
imaju preko 600 aminokiselina.

Razlika: COX-2 ne sadrži sekvencu od 17 aminokiselina na N-kraju,
ali sadrži sekvencu od 18 aminokiselina na C-kraju.

Aminokiselinski ostaci na katalitičkom mestu su isti kod obe
izoforme.

COX-1

Nalazi se u skoro svim tkivima.

Odgovorna za:

- ✚ sintezu prostaglandina
- ✚ održavanje normalne bubrežne funkcije, želudačne muskulature i homeostaze

Inhibiciji COX-1 se pripisuju **neželjeni** efekti NSAIL.

COX-2

Ćelije stvaraju COX-2 kao odgovor na određene medijatore upale.

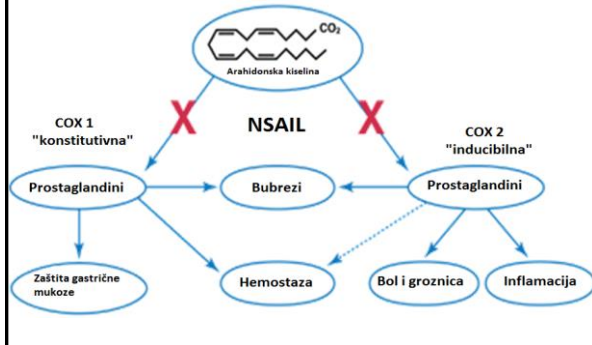
Inhibicija COX-2: željeni efekat NSAIL

NSAIL inhibira ciklooksigenazu.

Većina NSAIL deluje neselektivno !

Mehanizam delovanja NSAIL

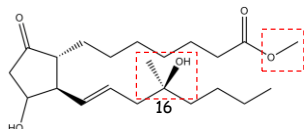
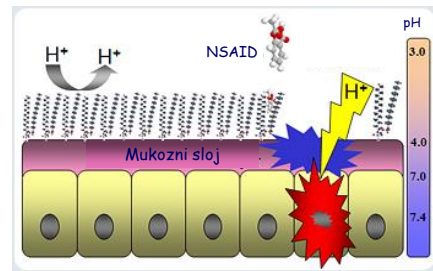
-suzbijaju bol i upalu smanjujući aktivnost enzima COX-1 i COX-2



Neželjeni efekti

NSAIL: oštećuju **gastričnu** mukožu i tako omogućuju difuziju kiseline u sluznicu.

Kiselina koja penetrira izaziva nekrozu koja se klinički manifestuje krvarenjem, čirom i ulceracijama.



Misoprostol

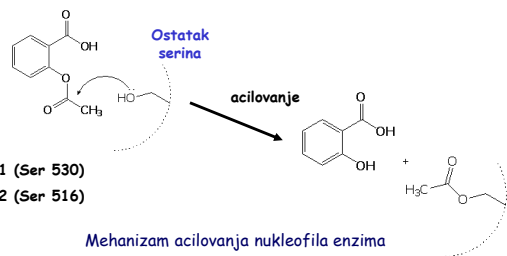
(16-(R,S)-metil-16-hidroksi)-PGE1, metil estar

Analog PGE1-misoprostol (1989), *pro drug*.

Smeša stereoizomera, antisekretorni i gastroprotektivni efekat.

Koristi se sa diklofenakom.

NESTEROIDNI ANTIINFLAMATORNI LEKOVI (NSAIL)

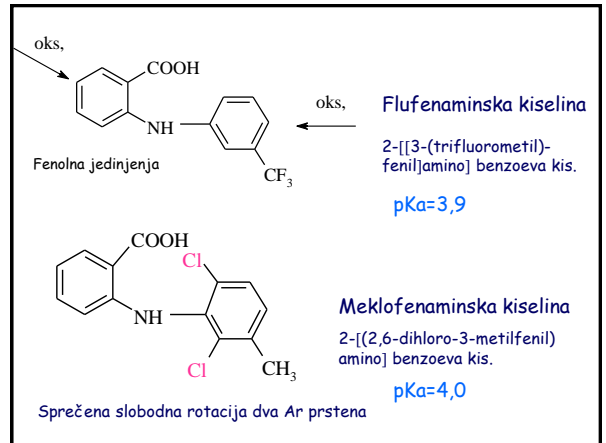
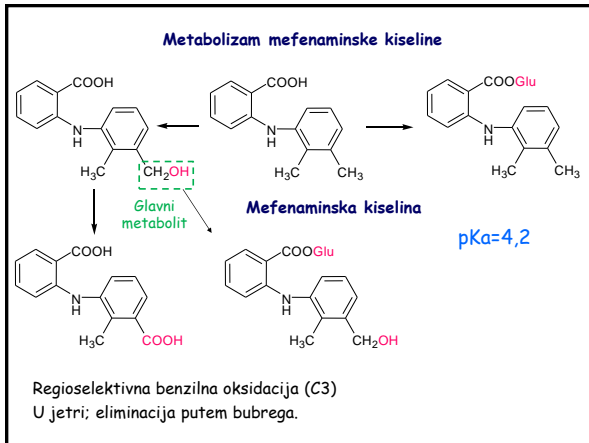
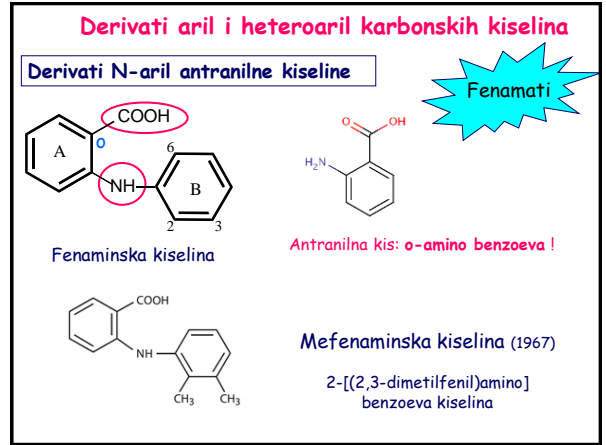
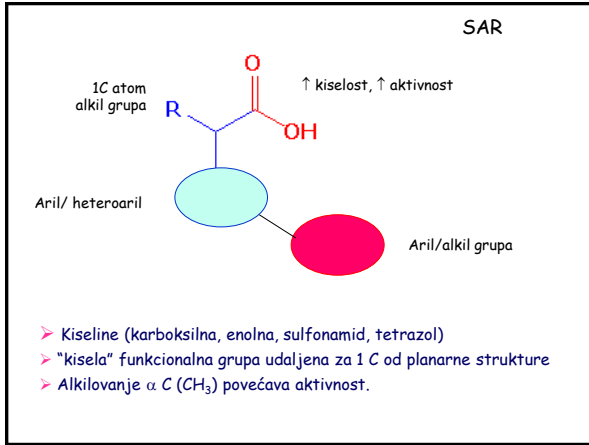


COX-1 (Ser 530)

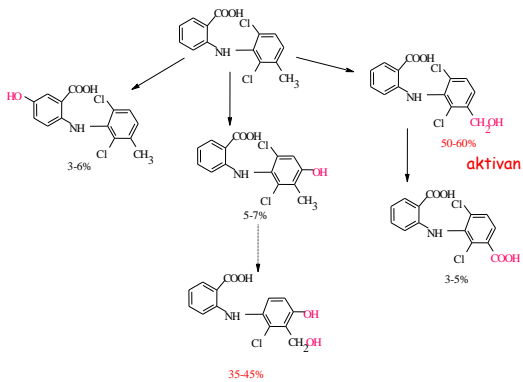
COX-2 (Ser 516)

Mehanizam acilovanja nukleofila enzima
(OH serina, amino grupe lizina)

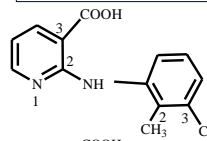
Većina NSAIL ne inhibiraju metabolički put lipooksigenaze i ne utiču na sintezu leukotriena.



Metabolizam meklofenamske kiseline

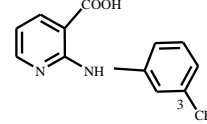


Heterociklični izosteri N-arilantranilne kiseline



Kloniksin

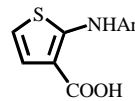
2-[(3-hloro-2-metilfenil)amino]-3-piridin karboksilna kiselina (nikotinska kis.)



Nifluminska kiselina

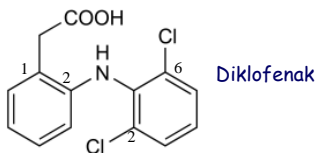
2-[[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridin karboksilna kiselina

Analog flufenamske kiseline



2-arylaminio-3-tiofen karbonska kiselina

Derivati arilsirćetne kiseline



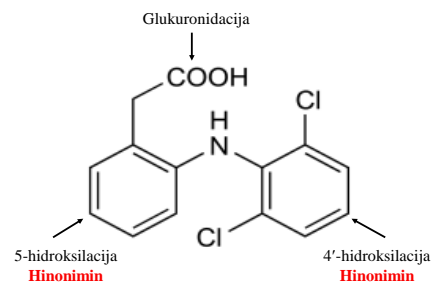
Diklofenak

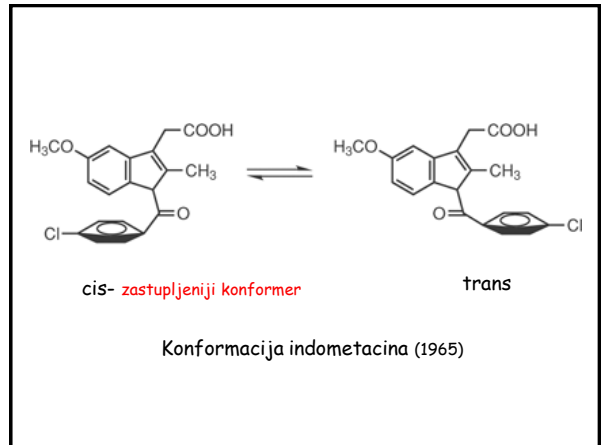
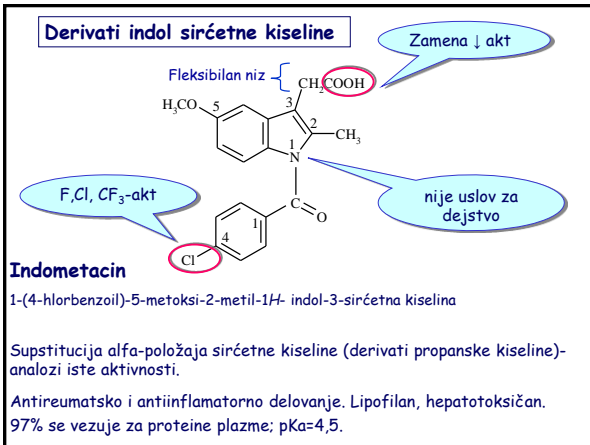
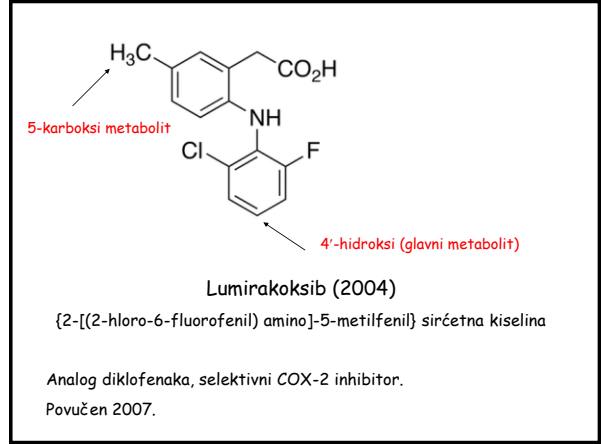
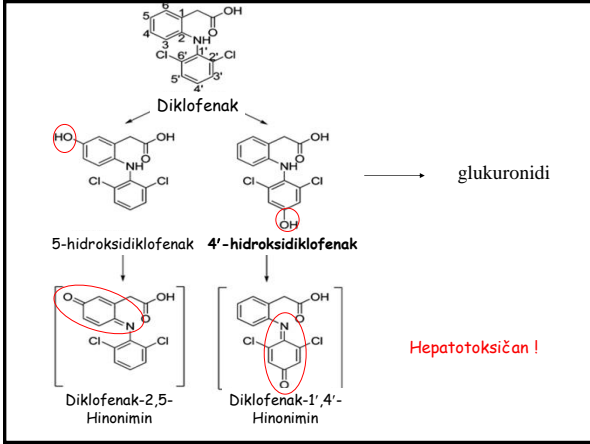
Homolog N-arilantranilne kiseline 2-[(2,6-dihlorfenil) amino] fenilsirćetna kis.

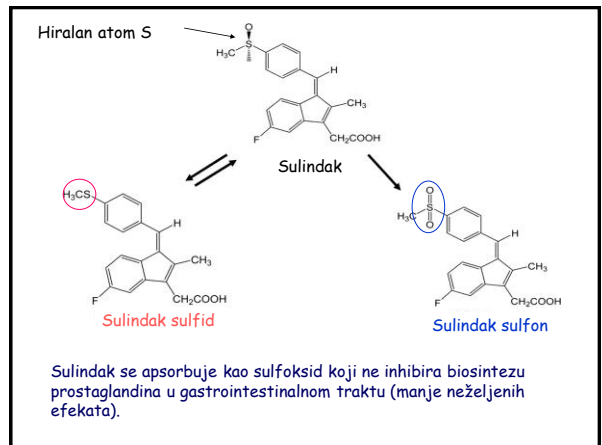
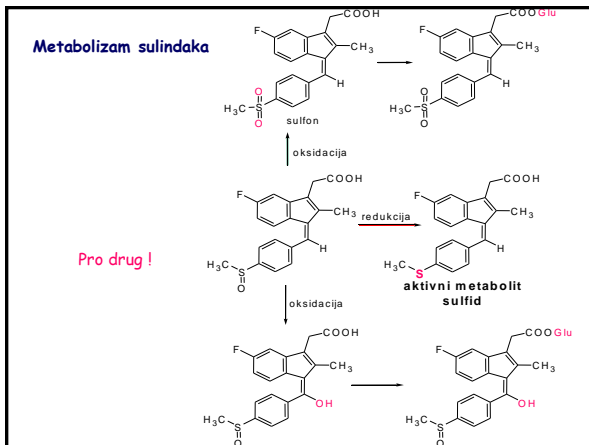
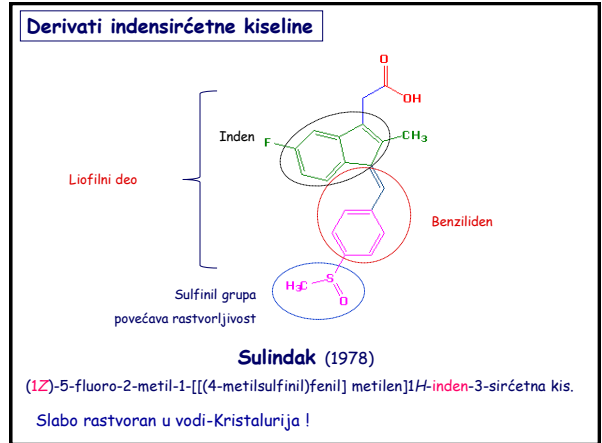
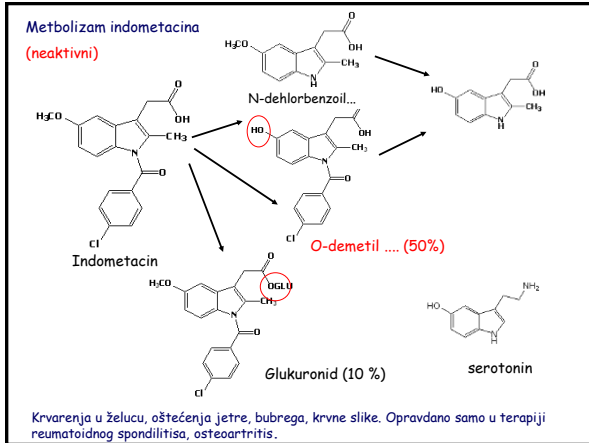
- 6 puta jači od indometacina, a 40 puta od aspirina
- Inhibicija arahidonskog ciklooksigenaznog sistema
- Inhibicija lipooksigenaznog puta
- Inhibicija oslobađanja arahidonske kiseline.

-Oštećenje bubrega i jetre, ne koristi se duže od 2 meseca, ne uzima se u trudnoći!

Acidorezistentne tbl (resorpcija u tankom crevu):
Diklofenak retard -produženo delovanje



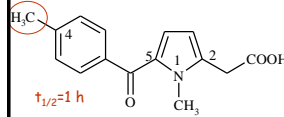




Danas se u terapiji se koriste brojni analozi indometacina koji pokazuju antiinflamatornu aktivnost. Strukturni elementi indometacina koji su prisutni u ovim analogima su:

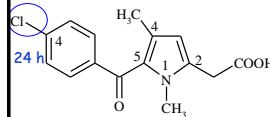
- karboksilna funkcionalna grupa
- jedan fenil supstituent koji se nalazi izvan ravni molekule i
- heterociklus koji sadrži azot

Derivati pirosirćetne kiseline

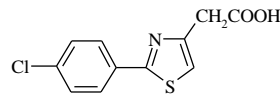


Tolmetin ($t_{1/2}=1$ h), 1976
akutni reum. artritis

1-metil-5-(4-metilbenzoi)-1H-pirol-2-sirćetna kiselina



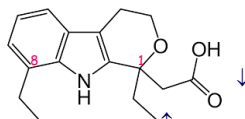
Zomepirak (1980-1983 g)
5-(4-hlorbenzoi)-1,4-dimetil-1H-pirol-2-sirćetna kiselina
anafilaksa!



Fenklozinska kiselina
Miorelaksans, kod reumatske groznice

2-(4-hlorofenil)-tiazolil-4-sirćetna kiselina

Derivati piranoindol sirćetne kiseline



COX 2 selektivan,
racemat

Etodolak (1991)

1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano-[3,4-b] indol-1-sirćetna kiselina
50 puta jači po dejstvu od aspirina.

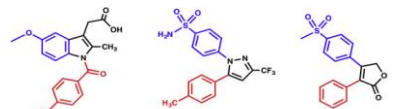
↑ akt-produženje niza na C 1: 20 x aktivnija jedinjenja.

↓ akt-produženje alkil radikala kiseline, sinteza alfa-metil derivata sirćetne kiseline, kao i sinteza estara ili amida.

Najaktivniji su 8-etil, 8-n-propil- i 7-fluoro-8-metil derivati.

Enantioselektivne farmakokinetičke osobine: inaktivan R izomer 10 x veću konc. u plazmi, veći Vd, više se vezuje za proteine plazme

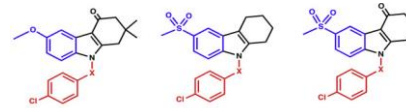
Analozi indometacina



Indometacin

Celekoksib

Rofekoksib



Serija I

Serija II

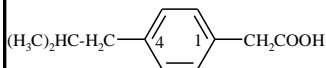
Serija III

X=CO, CH₂, SO₂

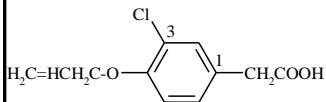
- Proširenje prstena-smanjuje mogućnost vezivanja za hidrofobni deo COX-1,
- Uklanjanje COOH smanjuje mogućnost građenja soli sa Arg (120) i smanjuje COX-1 inhibiciju
- methylsulfonyl grupa povećava mogućnost interakcije sa polarnim „džepom“ COX-2

Derivati arilalkanskih kiselina

Derivati fenilsirćetne kiseline



Ibufenak 2X
4-(2-metilpropil) fenilsirćetna
kiselina
hepatotoksičan

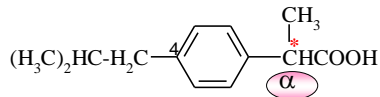


Alklofenak
3-hloro-4-(2-propeniloksi)-
fenilsirćetna kiselina
(so sa etanolaminom-parent.)

Diklofenak

Derivati α -metilfenilsirćetne kiseline (α -arilpropionske kiseline)

Profeni



R(-) \rightarrow S(+)

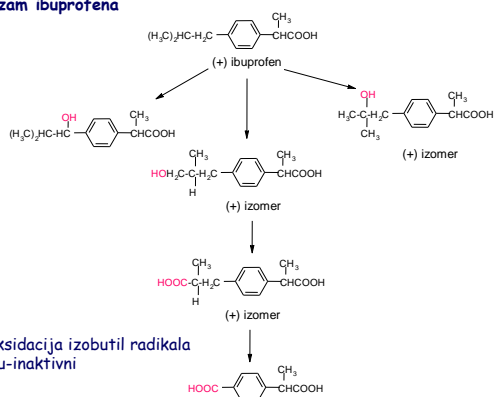
Ibuprofen

α -metil-4-(2-metilpropil) fenilsirćetna kiselina pKa = 4,4; 97%

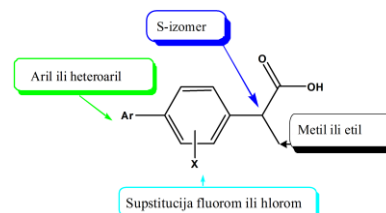
Najviše korišćen lek (1969), delovanje slično aspirinu, ali bolja podnošljivost. Prvi NSAID -OTC

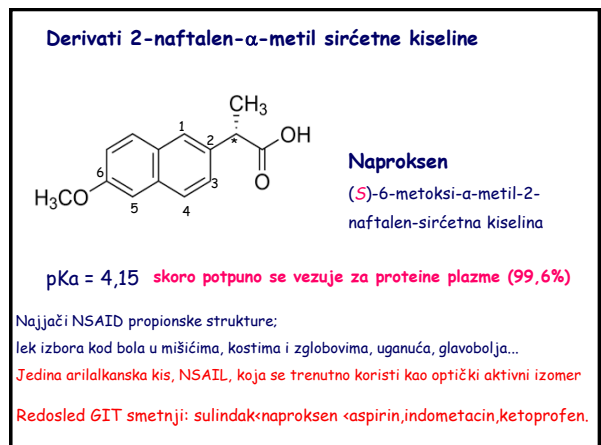
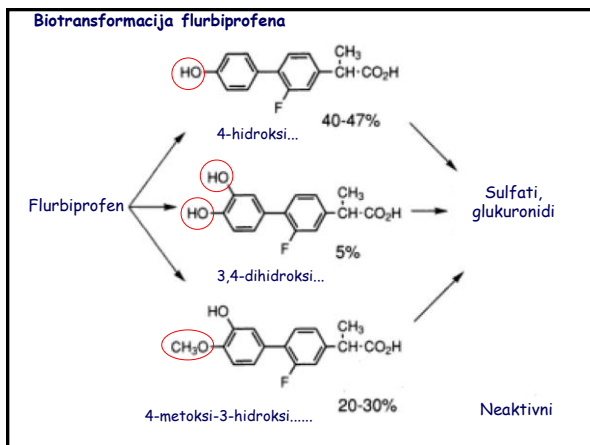
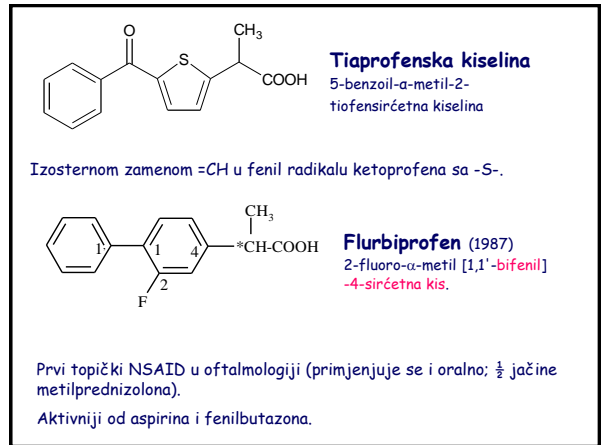
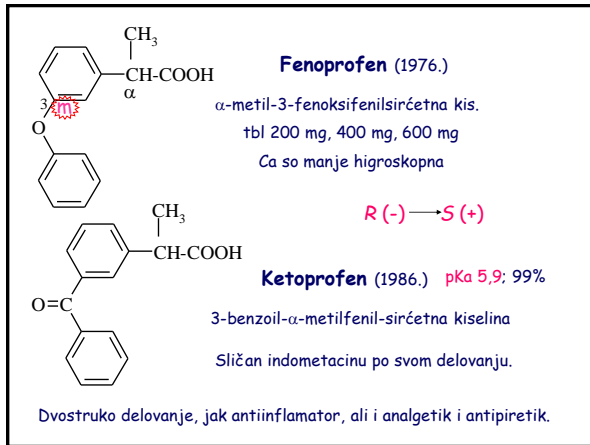
Slabije nadražajno dejstvo u GIT-u.

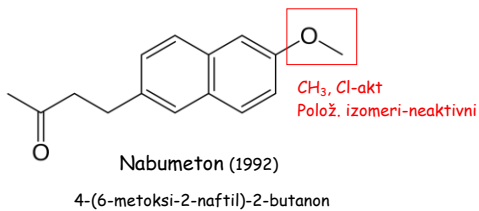
Metabolizam ibuprofena



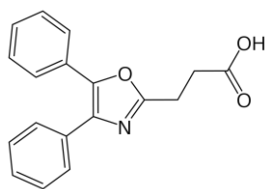
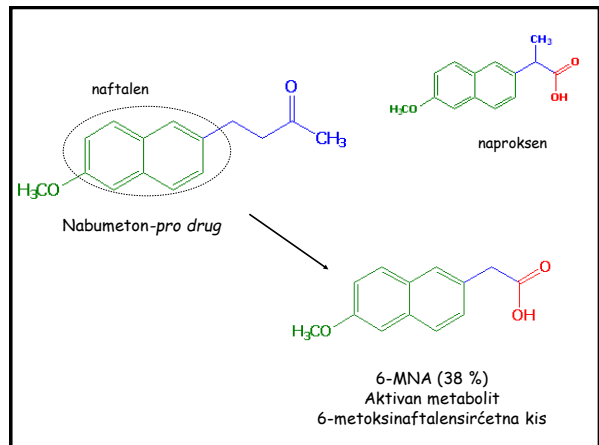
Analozi ibuprofena







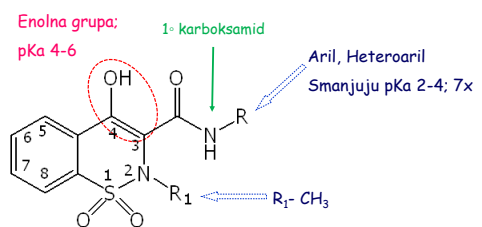
Nova klasa **nekiselih pro drug** jedinjenja.
Metaboliše u 6-metoksinaftalensirćetnu kiselinu, aktivan metabolit.
Apsorbuje se iz duodenuma.
Pošto nije kiselina, ne proizvodi značajna oštećenja GI mukoze.



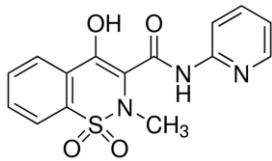
Oksaprozina (1993)
3-(4,5-difenil-1,3-oksazol-2-il) propionska kiselina

Vezuje se za proteine plazme (99%), jako je lipofilan.
Max konc. se postižu 3 do 5 h nakon unošenja.
Oksaprozina, aspirin, ibuprofen, indometacin, naproksen i sulindak su uporedive efikasnosti u lečenju reumatoidnog artritisa.

Oksikami (enolne kiseline)



4-hidroksi-1,2-benzotiazin-3-karboksamid-1,1-dioksid



Piroksikam (1982.) 200 x

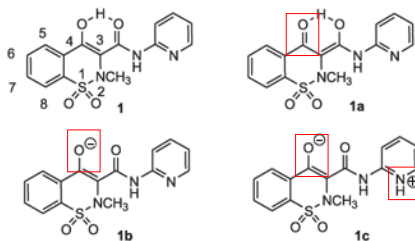
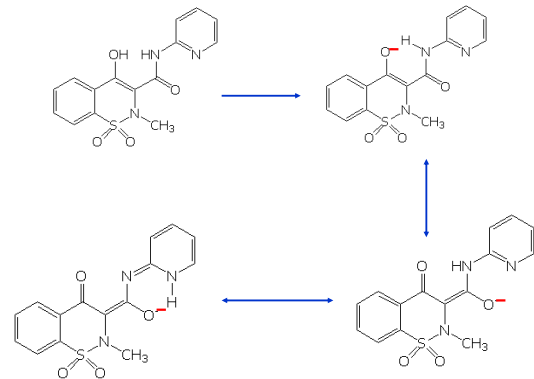
4-hidroksi-2-metil-N-(2-piridinil)-2H-1,2-benzotiazin-3-karboksamid-1,1-dioksid

pKa = 6,3; 20-30 mg, T_{1/2} 38 h

vezuje se za proteine plazme

ne sa antikoagulansima !

Tautomerija i rezonantna stabilizacija piroksikama



Različite strukture piroksikama u zavisnosti od pH sredine

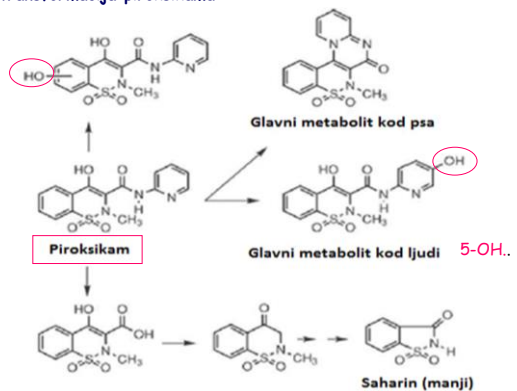
1-zatvorena enolna struktura

1a-u nepolarnim rastvaračima (intramolekulski transfer protona, keto obik)

1b-neutralan pH, biološki uslovi

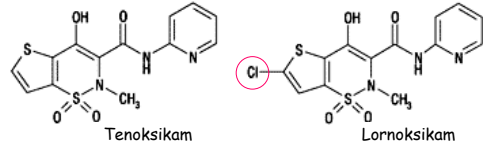
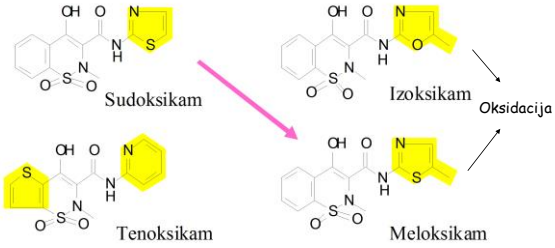
1c-u protonskim rastvaračima (otvoren konformer)

Biotransformacija piroksikama

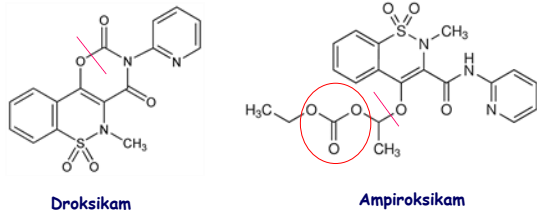


Piroksikam: za dugotrajno lečenje reumatoidnog artritisa i osteoartritisa.

Strukturni analozi piroksikama

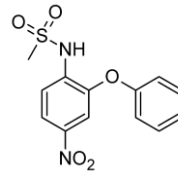


Prodrug - oksikami



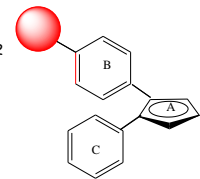
istovremeno sa antacidima i hranom

SELEKTIVNI COX-2 INHIBITORI-koksibi

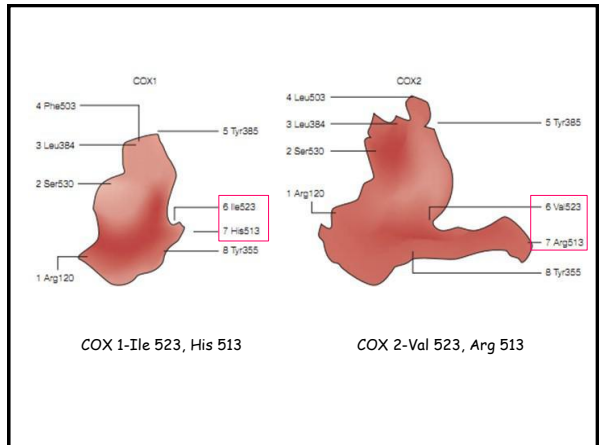
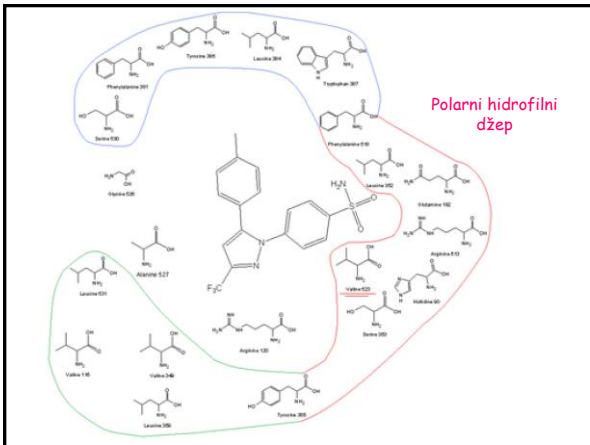
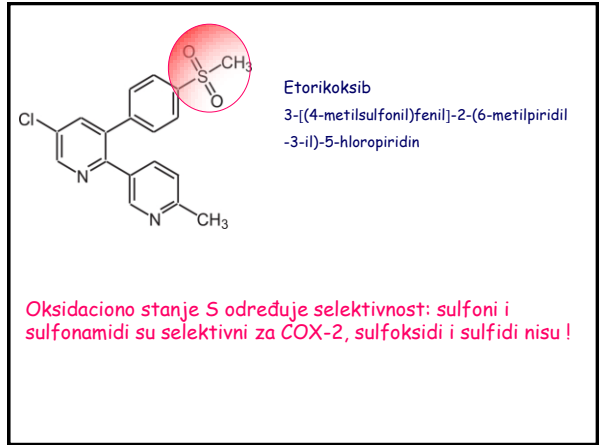
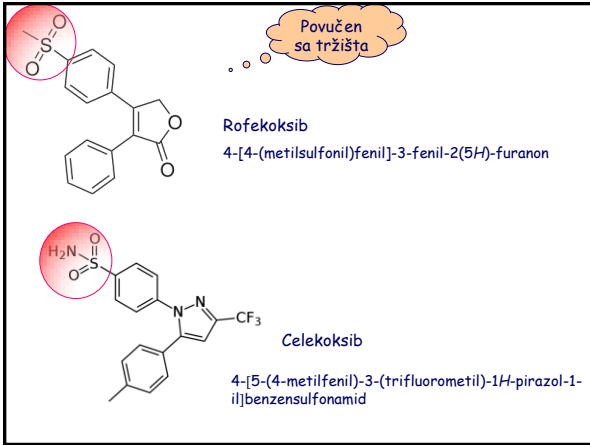


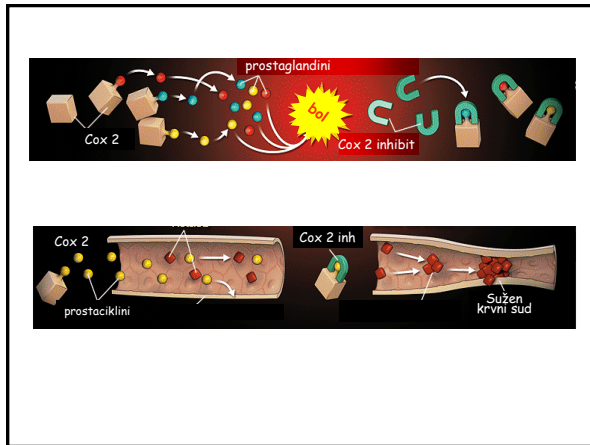
Nimesulid (1985.)
N-(4-nitro-2-fenoksifenil) metansulfonamid
Hepatotoksičan, povučen (od 2003; EMEA)

selektivno delovanje prema COX-2
(sulfonamidska ili metilsulfoni)

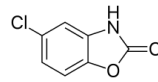


Nisu efikasniji u odnosu na ostale lekove, ali bi trebalo da budu sigurniji.



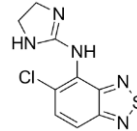


Različite strukture



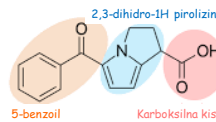
Hlorzoksazon, mionolitik

5-hloro-2(3H)-benzoksazon
u kombinaciji sa paracetamolom:
Parafon® kao mionolitik i analgetik



Tizanidin

5-hlor-N-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-
-2,1,3-benzotiazol-4-amin
Miorelaksans (na nikotinske receptore)



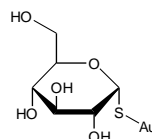
Ketorolak (der. pirol propanske kis.)

5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-1-
karboksilna kiselina

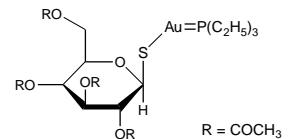
SPECIFIČNI ANTIREUMATICI

- ❖ Za razliku od NSAID koji deluju samo na **simptome** reumatskih bolesti ovi lekovi deluju na **molekularne mehanizme** razvoja i napredovanja reumatskih bolesti.
- ❖ Jedinjenja **zlata**, penicilamin, sulfasalazin, ali i neki **imunosupresivni lekovi** kao što su kortikosteroidi, metotreksat, hlormabucil, azatioprin.
- ❖ Soli zlata stabilizuju membranu lizozoma i sprečavaju oslobađanje enzima koji oštećuju hrskavicu.

Preparati zlata



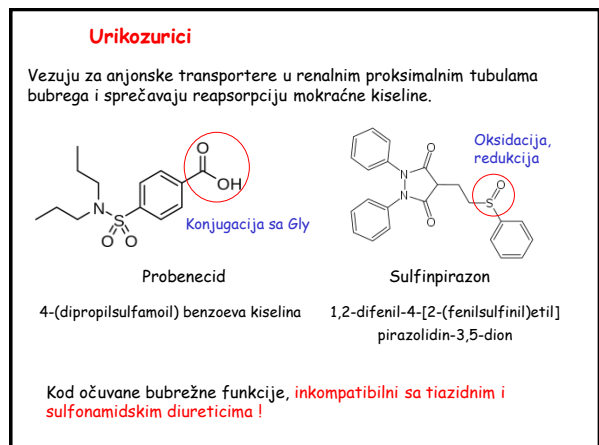
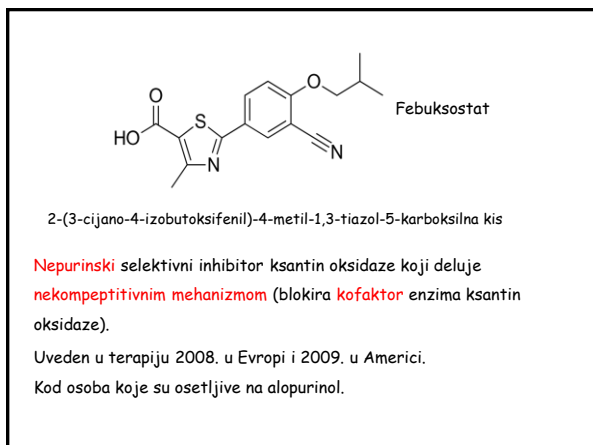
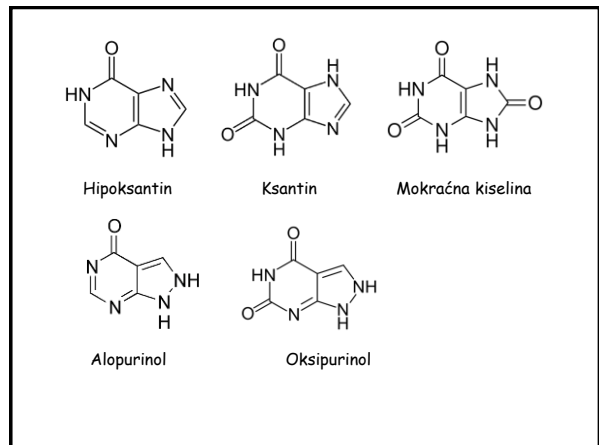
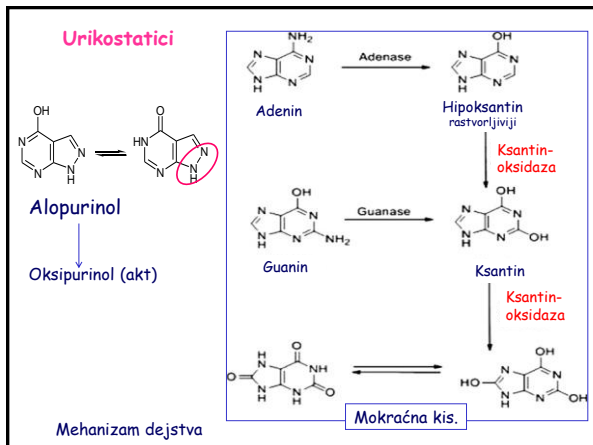
Aurotioglukoza
parenteralno



Auranofin
Per os

Usporava napredovanje reumatoidnog artritisa.

Stabilizuju membranu lizozoma i sprečavaju oslobađanje enzima koji oštećuju hrskavicu.



Lokalni antireumatici

U obliku gelova, krema i masti, a i u obliku lekovitih flastera.

Neki od njih sadrže NSAIL, ali se efikasnost najčešće zasniva na **lokalno-anestetičkom delovanju**.

Mentol, kamfor, kapsaicin i metil-salicilat.

Većina NSAID mogu se apsorbovati kroz kožu.

Gotovo svi NSAID lekovi mogu se primeniti u lokalnom obliku, ali najčešće se primenjuju ibuprofen, diklofenak i piroksikam.

ANALGOANTIPIRETICI

❖ Za razliku od opioidnih analgetika nemaju psihotropno delovanje.

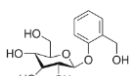
❖ Deluju slično NSAIL (inhibiraju COX) ali je antireumatski efekat slabiji dok je analgetski i antipiretski više izražen.

❖ Deluju na centar za termoregulaciju u hipotalamusu.

❖ Snižavaju **povišenu** telesnu temperaturu.

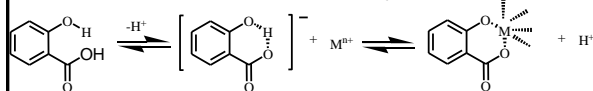
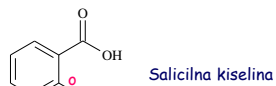
❖ Iako imaju isti mehanizam delovanja i iste indikacije oni su uglavnom različite hemijske strukture.

- Derivati salicilne kiseline
- Derivati *p*-aminofenola i acetanilid
- Derivati pirazolin-3-ona
- Derivati pirazolidin-3,5-diona



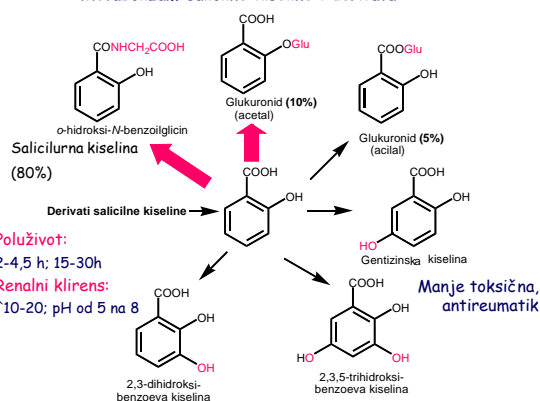
DERIVATI SALICILNE KISELINE

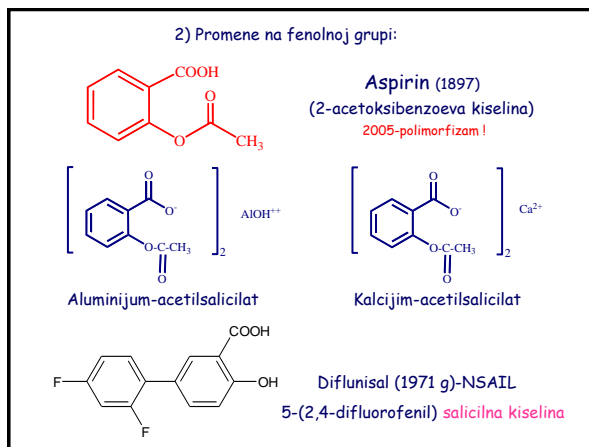
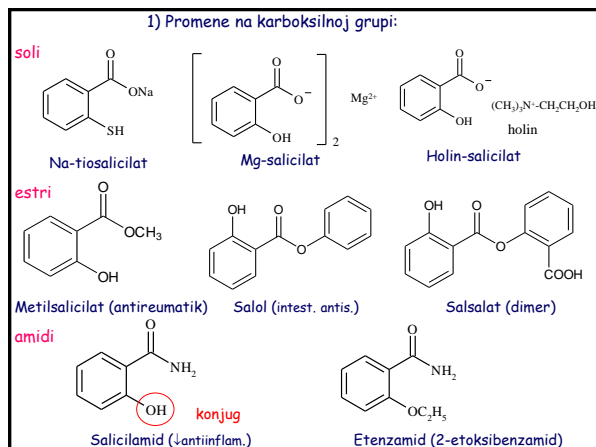
(*salix alba* -bela vrba)



Antiseptik, antireumatik, keratolitik.

Metabolizam salicilne kiseline i derivata





Salicilati su kiseline (pKa=3,5);

Apsorpcija u želucu i tankom crevu zavisi od pH sredine;

Antacidi, puferska jedinjenja, hrana smanjuje bioraspoloživost i brzinu početka delovanja.

Farmaceutsko-tehnološka formulacija utiče na stepen apsorpcije salicilata; manje čestice apsorbuju se brže.

Apsorpcija salicilata iz rektalnih supozitorija je spora i nepotpuna.

Salicilati se jako vezuju za proteine plazme (interakcija sa drugim lekovima)

Aspirin potencira delovanje varfarina.

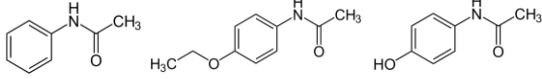
Salicilati sa ciklosporinom potenciraju nefrotoksičnost.

Neželjeni efekti salicilata

- ❖ Poremećaji u GI traktu: mučnine, povraćanje, gastritis, hemoragije.
- ❖ Simptomi su retki kod niskih doza.
- ❖ Uzrok: kiselost, inhibicija PGE sinteze
- ❖ Inhibicija agregacije trombocita dovodi do pojačanog krvarenja - salicilati su kontraindikovani pre operacija ili vadenja zuba.
- ❖ Reyev sindrom - kod dece do puberteta (4-12 g) - naglo povraćanje, glavobolja, neobično ponašanje - smrtnost 20-30%.
- ❖ FDA - upozorava da se salicilati ne smeju koristiti do 16. godine
- ❖ Acetaminofen je lek izbora u tom slučaju.
- ❖ Uzimanje vrlo visokih doza acetilsalicilne kiseline tokom dužeg perioda može dovesti do gubitka sluha i šuma u ušima (*tinitis*).
- ❖ Salicilati su uzrok 25% svih slučajnih trovanja u SAD.

DERIVATI ANILINA I 4-AMINOFENOLA

(nisu antiflogistici)



N-fenilacetamid Fenacetin Paracetamol (*para*-acetilaminofenol)
 Acetanilid (1887 g) (Nefrotoksičan) Acetaminofen (*acetilaminofenol*)

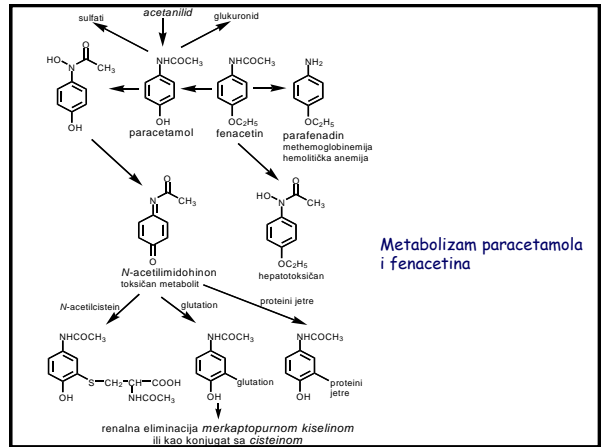
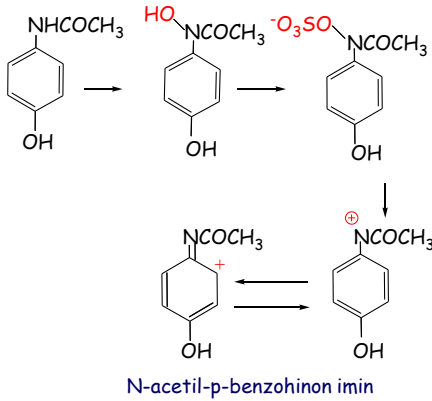
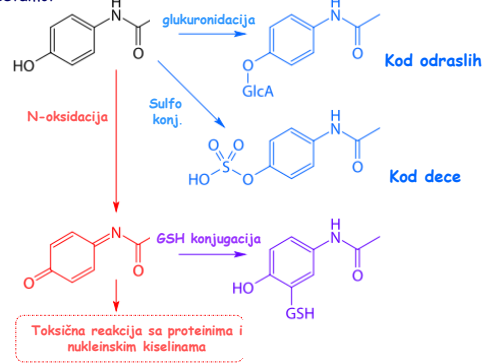
Amino grupa anilina-methemoglobinemija !

Paracetamol-jedini lek koji se primenjuje kod snižavanja povišene telesne temper. kod dece !

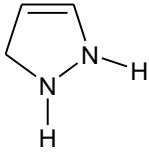
Analgetsko-antipiretska aktivnost uporediva sa aspirinom.

Nekazuje antiinflamatornu aktivnost niti inhibira agregaciju trombocita.

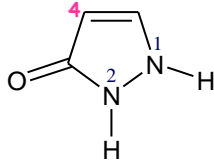
Paracetamol



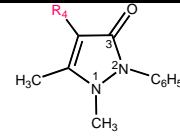
DERIVATI 1,2-DIHIDRO-3H-PIRAZOL-3-ONA



3-pirazolin

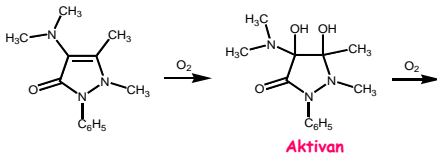


1,2-dihidro-3H-pirazol-3-on

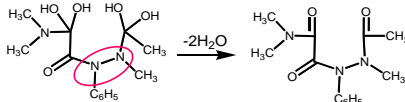


Naziv	R ₄	Hemijska nomenklatura
Antipirin (Fenazon) amfot.	- H	1,2-dihidro-1,5-dimetil-2-fenil-3H-pirazol-3-on
Aminopirin (Aminofenazon)	-N(CH ₃) ₂	4-(dimetilamino)-1,2-dihidro-1,5-dimetil-2-fenil-3H-pirazol-3-on
Ramifenazon	-NH-CH(CH ₃) ₂	1,2-dihidro-1,5-dimetil-4-[(1-metiletil)amino]-2-fenil-3H-pirazol-3-on
Propifenazon	-CH(CH ₃) ₂	1,2-dihidro-1,5-dimetil-4-[(1-metil)etil]-2-fenil-3H-pirazol-3-on
Amizol	-NH-CH ₂ -SO ₃ Na	[(2,3-dihidro-1,5-dimetil-3-okso-2-fenil-1H-pirazol-4-il)metilamino] metansulfonat- Na
Metamizol (Analgin) ↓ tel T	-N(CH ₃) ₂ -CH ₂ -SO ₃ Na	[(2,3-dihidro-1,5-dimetil-3-okso-2-fenil-1H-pirazol-4-il)dimetilamino] metansulfonat-Na

Redukcione osobine aminofenazona

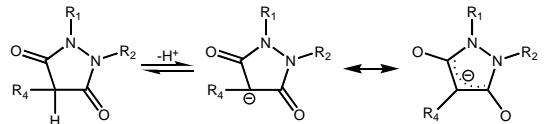


Aktivan



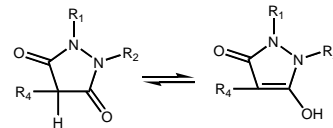
Sa nitritima stvara dimetilnitrozamin, koji je poznat karcinogen.
Propifenazon-zamena za aminofenazon.

DERIVATI PIRAZOLIDIN-3,5-DIONA

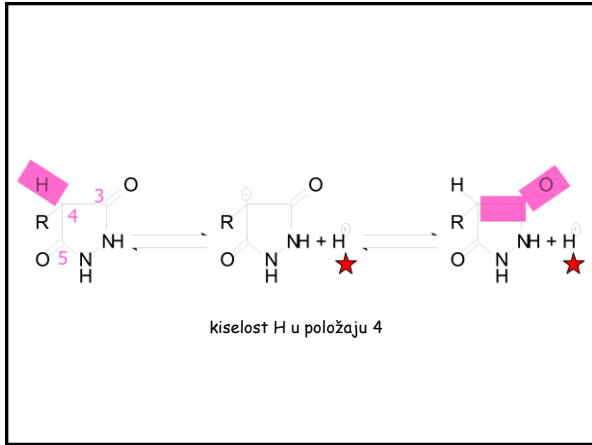


H4-kiseo !

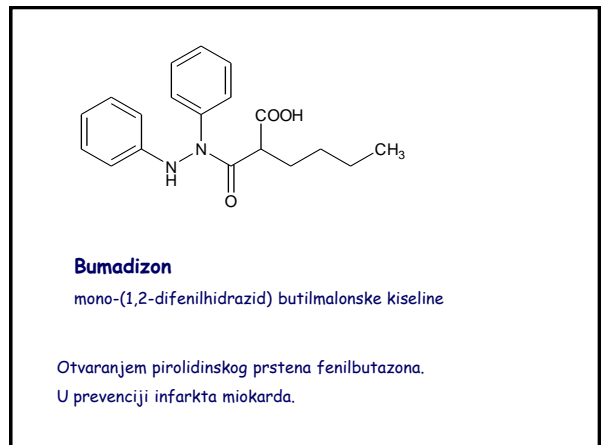
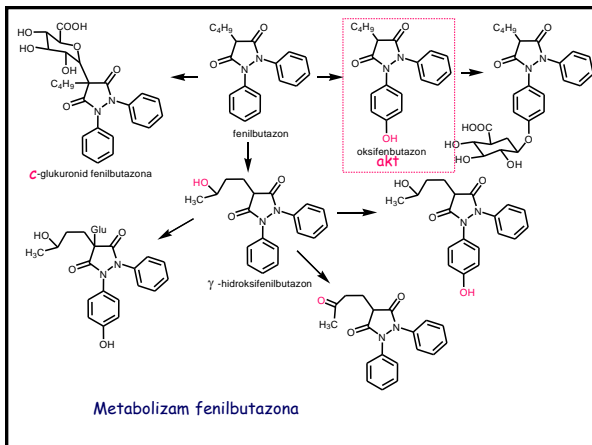
Imaju antiinflamatornu aktivnost



Keto-enolna tautomerija trisupstituisanih 3,5-pirazolidindiona



Naziv	R ₁	R ₂	R ₄
Fenibutazon Reum. artritis			C ₄ H ₉ (n)
Fenopirazon	H		
Oksifenbutazon			C ₄ H ₉ (n)
Sulfinpirazon			



➤ Analgoantipiretici se vrlo često kombinuju međusobno i sa drugim lekovima.

➤ Česte su kombinacije analgoantipiretika (acetilsalicilne kiseline, paracetamola i propifenazona) sa vitaminom C, kofeinom, antitusicima (kodein ili dekstrometorfan) ili simpatomimeticima (fenilefrin ili pseudoefedrin).
Cilj: pojačati efekte analgoantipiretika.

➤ Postavlja se pitanje opravdanosti ovih kombinacija.